Sonderabdruck aus der
„Deutschen Medicinischen Wochenschrift" 1891, No. 47.
Redacteur: Geh. Sanitätsrath Dr. S. Guttmann.

Aus der Universitäts-Frauenklinik des Herrn Prof. Dr. Löhlein in Giessen.

Ueber Hydrastinin.[1])

Von

Dr. med. **Paul Strassmann,** Assistenzarzt.

Ueber den günstigen Einfluss, den die in der Form des Fluidextractes angewandte Hydrastis canadensis auf uterine Erkrankungen ausübt, wurde von Schatz[2]) zuerst auf der Freiburger Naturforscherversammlung berichtet. Seitdem kam das Mittel in der gynäkologischen Medication mehr und mehr in Aufnahme, und die Erfahrungen, die sich vornehmlich auf seine Wirksamkeit bei Blutungen aus dem Uterus erstreckten, sind vielfach veröffentlicht worden. Die ersten experimentellen Versuche rühren von Fellner[3]) her, der die Veränderungen im Gefässsystem bei verschiedener Dosirung studirte. Seine Ansicht, dass die Hydrastis ausser den bestimmt festgestellten Gefässcontractionen auch Contractionen des Uterus hervorrufe, wurde von Schatz[4]) widerlegt. Die wirksamen Stoffe der Hydrastis herzustellen und chemisch zu definiren, war bis vor kurzem nicht gelungen. Zwar war es bekannt, dass neben dem Alkaloid Berberin noch ein anderes, das Hydrastin, in dem Extract enthalten sei. Dagegen ergaben Thierversuche, die in Deutschland zuerst von Falk[5]) an dem pharmakologischen Institute von

[1]) Nach einem in der medicinischen Gesellschaft zu Giessen gehaltenen Vortrage.
[2]) Archiv f. Gynäk. Bd. XXII. p. 135.
[3]) Wiener med. Wochenschr. 1886, Wiener med. Jahrb. 1885.
[4]) Berl. klin. Wochenschr. 1886.
[5]) Virchow's Archiv Bd. 190 p. 399.

Professor Liebreich in Berlin angestellt wurden, dass das Hydrastin ein starkes Herzgift darstelle und daher therapeutisch beim Menschen nicht verwendbar erscheine. Von Freund und Will[1]) wurde nun durch Oxydation des Hydrastins neben Opiansäure eine Base gewonnen, der sie den Namen Hydrastinin gaben. Dieses zeigt nun in seiner Einwirkung auf die Gefässe, wie Falk's Versuche erweisen, einen nennenswerthen Unterschied vom Hydrastin. Vor allem verdient hervorgehoben zu werden, dass das Hydrastinin nicht als Herzgift zu betrachten ist. Es steigert den Blutdruck, indem es die Gefässe selbst zur Contraction bringt, und nicht durch Erregung des vasomotorischen Centrums. Dabei ist die Steigerung des Blutdruckes eine energischere und gleichmässigere als beim Hydrastin. Die Gefässzusammenziehungen können in den Unterleibsorganen so beträchtlich sein, dass durch zu geringe Blutzufuhr zur Niere die Harnabsonderung herabgesetzt wird und selbst vollständig stillsteht. Zu Vergiftungen ist vom Hydrastinin die 20 mal so grosse Menge erforderlich wie vom Hydrastin. Der Exitus tritt dann beim Hydrastinin durch Lähmung des Athmungscentrums ein, so dass künstliche Athmung denselben beliebig lange aufzuschieben vermag. Ein Vorzug des Mittels ist ferner, dass Injectionen örtlich nicht reizend wirken, während das Hydrastin die localen Reflexe herabsetzt, Muskelstarre etc. hervorruft.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist von Falk[2]) an der Privatklinik von Dr. L. Landau das Hydrastinin bei 28 Patientinnen in Anwendung gebracht worden. Er benutzte dazu das Hydrastininum muriaticum, das in Wasser gut löslich ist. Von einer 10%igen Lösung wurden Dosen zu 0,05 oder 0,1 des Mittels injicirt, und zwar in der menstruellen und in der praemenstruellen Zeit täglich, in der Zwischenzeit zweimal wöchentlich. Zur Behandlung kamen Menorrhagieen und Metrorrhagieen infolge von Endometritis und Metritis, vornehmlich bei Virgines, ferner Blutungen bei Erkrankungen der Adnexe, endlich Myome. Eine günstige Einwirkung auf die Menstruation, besonders bei prophylaktischer Darreichung, war fast überall festzustellen. Auch bestehende Blutungen konnten in einzelnen Fällen zum Stillstand gebracht werden.

Durch den Entdecker, Herrn Privatdocenten Dr. Freund in Berlin, wurde mir behufs weiterer Prüfung eine grössere Menge des Hydrastininum muriaticum gütigst zur Verfügung gestellt. Mit Einwilligung meines verehrten Chefs, Herrn Professor Dr. Löhlein, habe ich dasselbe in der Giessener Universitäts-Frauenklinik mehrfach angewendet.

Schon die bisherige Art der Anwendung des Extractum fluid. Hydrast. canad. per os liess vermuthen, dass, wenn wirklich das Hydrastinin einer der wirksamen Bestandtheile sei, auch dieses vom Magen und Darm aus seine Wirkung entfalten könne. Immerhin

---

[1]) Ber. d. chem. Ges. J. XX.
[2]) Archiv f. Gynäk. XXXVII p. 295.

bedurfte es eines Versuches, ob die Wirkungen des per os eingeführten Mittels dieselben seien, wie die des subcutan injicirten.

Für die erste Art standen mir Perles gelatineuses zur Verfügung, die, von der Grösse einer stärkeren Pille, 0,025 g Hydrastinin. mur. (Merck-Freund) enthielten, für die letztere sterilisirte Subcutaninjectionen zu 0,05 oder 0,1 g des Mittels. Beide Formen sind in Dr. Kade's Oranienapotheke zu Berlin hergestellt. Die Perles werden in Originalgläschen zu 100 Stück verkauft, die sterilisirten Injectionen befinden sich in Pappschachteln zu 12 Stück. Statt der letzteren zog ich es später vor, mir zum Gebrauch in der Poliklinik 10 g einer 10%igen Lösung zu verschreiben. Dieselbe zersetzte sich während über 14tägigen Gebrauches nicht und ist besser zu handhaben, als die durch Abbrochen der zugeschmolzenen Spitze immerhin etwas umständlich zu öffnenden Gläschen.

Nach beiden Anwendungsweisen sind nie irgendwelche üblen Zustände gesehen worden, besonders also keine Abscedirungen oder Schmerzen an der Injectionsstelle. — Die Perles werden ohne weiteres von den Patientinnen geschluckt. Verdauungsstörungen werden nicht beobachtet. Bei einigen Patientinnen zeigte sich dagegen vermehrter Appetit, wie dies ja auch bei Einnehmen des Extractum fl. Hydr. canad. nicht selten beobachtet wird. In diesem Umstande ist jedenfalls ein nicht zu unterschätzender Vorzug vor den Ergotinpräparaten zu erblicken.

In der geburtshülflichen Thätigkeit kam das Präparat erst dreimal zur Anwendung. Zweimal handelte es sich um mässige Nachblutungen nach Anlegung der Zange bei alten Erstgebärenden. Es wurde je 0,2 g subcutan injicirt. Die Blutung stand bald darauf. Einmal wurde 0,1 g prophylaktisch während der Perforation des todten Kindes bei plattrhachitischem Becken gegeben. Selbstverständlich sind dies zu geringe Zahlen, um daraus definitive Schlüsse zu ziehen. Da für das Fluidextract eine wehenerregende Wirkung ausgeschlossen ist, scheint es mir noch zweifelhaft, ob das Hydrastinin post partum, wo doch vor allem die mangelhafte Zusammenziehung des Uterus gebessert werden soll, eine Rolle zu spielen geeignet ist. — Fälle von Blutungen in der Schwangerschaft, zumal in den ersten Monaten, standen mir leider nicht zur Verfügung. Doch scheint mir das Hydrastinin für diese indicirt zu sein.

Dagegen gestatten die an 27 gynäkologisch Kranken gemachten Beobachtungen bereits ein einigermaassen sicheres Urtheil, wenn schon weitere therapeutische Versuche darüber nöthig sind und auch zur Zeit noch fortgesetzt werden.

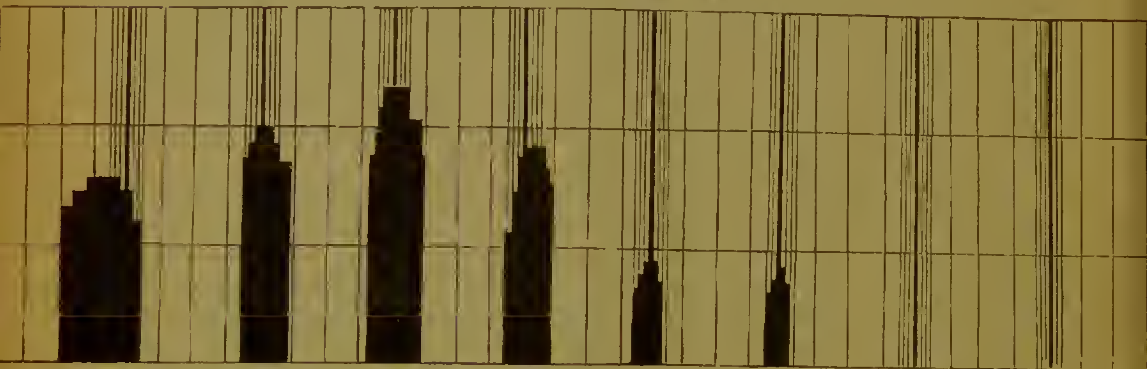
Abzüglich dreier Patientinnen, die zu kurze Zeit beobachtet sind, sind von 24, deren 3 der Privatpraxis des Herrn Prof. Dr. Löhlein angehören, 10 poliklinisch und 14 klinisch mit Hydrastinin behandelt worden. 6 erhielten Injectionen, 18 nahmen es per os in der oben geschilderten Form, bei einer kamen nacheinander beide Arten zur Anwendung.

Im Anfang gaben wir meist nur 2 Perles (= 0,05), später mehr.

Die grösste Tagesdosis betrug 6 Perles à 0,025 = 0,15 g. Durchschnittlich waren 40—60 Stück = 1,0—1,5 g nöthig, die in Zeit von 2—3 Wochen genommen wurden. Als Maximum wurden von

rau H., 34 J. Menorrhagiae, Parametritis chron. sin. Hydrastinin. mur. Maximum pro die 0,075
Gesammtverbrauch 1,5 g.

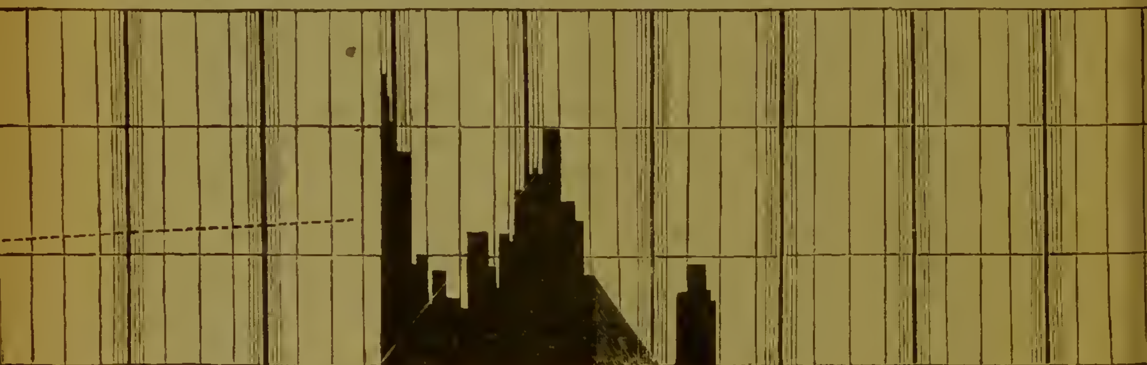
starke 10 tägige Menorrhagie mit Abgang geronnener Stücke — normale Menstruation



Behandlung mit Hydrotherapie und Ichthyolglycerintampons. — tgl. 0,05 g Hydrastinin. mur. — 10 Tage à 0,075 Hydrast. mur.

rl. S., 23 J. Metrorrhagiae puerperales. Subinvolutio uteri (Lues secundaria). Hydrastin mur. per
pro die 0,075 g, in toto 1,125 g.

Graviditas VIII mens. — Frühgeburt (Kind †) — anhaltende Blutungen im Wochenbette — normale 5täg. Menstruation Uterus gut involvirt



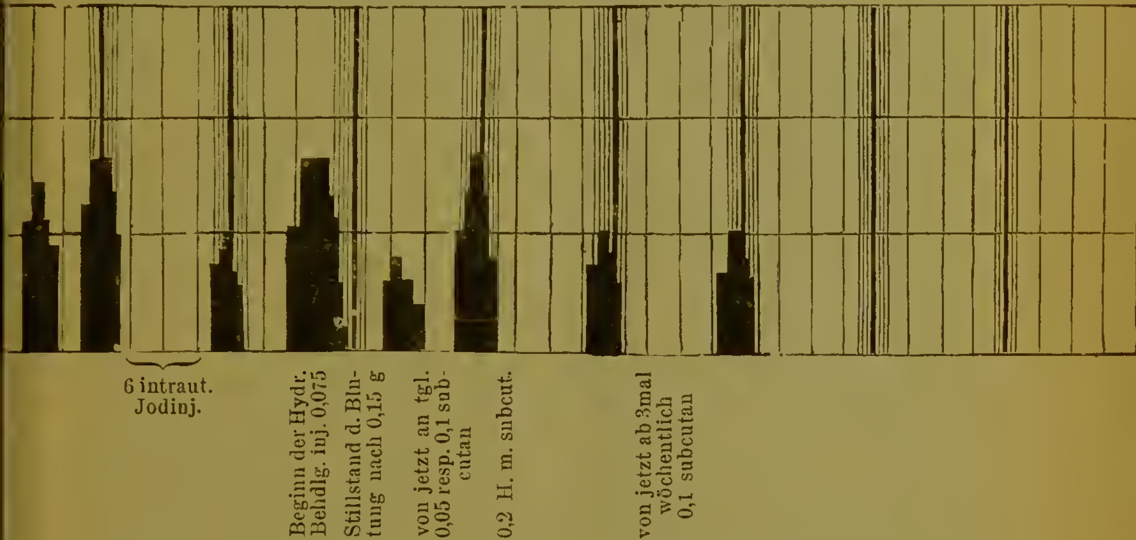
Hydrast. mur. 0,075 pro die — Stillstand der Blutung nach 0,3 Hydr. mur. — Blut — Fluo

einer Patientin 166 Perles = 4,15 g in 34 Tagen verbraucht. Die maximale Einzeldosis bei Injectionen betrug 0,2 g. Die 24 Fälle, in denen das Hydrastinin angewendet wurde und seine Wirkungen längere Zeit verfolgt wurden, boten folgende Indicationen:

I. Menorrhagieen: 1) Zu starke erste Menses nach schweren operativen Geburten (bei einer completer Dammriss, bei der anderen Blasenscheidenfistel) 2 mal; 2) infolge Endometritis: bei nullipara

N., 46 J. Metritis chronica, Endometritis (bereits 2malige Abrasio und Jodcur). Hydrastinin. nur per os 1,0 g, per inject. 2,75 g. In 67 Tagen 3,75 g.

Aufnahme wegen atypischer Blutungen; Ausschabung fast ohne Ergebniss — normale Menses — nach 14 Tag. protahirte Menses — nach 8 Tagen schwache Menses — starke Menses mit Gerinseln — normale Menses nach 4 wöchentl. Pause von 5 täg. Dauer



1 mal, bei Frauen, die bereits geboren hatten, 3 mal (1 mal mit Retrofl. ut. mobilis), bei beginnendem Klimakterium 2 mal; 3) infolge chronischer Parametritis 1 mal; 4) infolge subseröser Fibroide 1 mal; 5) auf nervöser Basis (keine nachweisbaren anatomischen Veränderungen) bei Virgo 1 mal.

II. Metrorrhagieen: A) bei Hydrosalpinx 1 mal, bei tuberculöser Salpingitis 1 mal, bei Perimetritis 1 mal, bei vergrösserten Ovarien (beginnende Tumoren?) 1 mal.

B. Im Anschluss an puerperale Vorgänge 4 mal, bei Subinvolutio uteri, post partum 2 mal, post abortum 1 mal, bei Atrophia uteri 1 mal, zusammen 4 mal.

III. Subinvolutio uteri puerp. ohne Blutungen 1 mal.

IV. Myome 4 mal.

Während Hydrastinin gegeben wurde, wurde von anderen therapeutischen Maassnahmen (Ausspülungen etc.) selbstverständlich Abstand genommen. Die Diät war die gewöhnliche, Bettruhe wurde nur dort angeordnet, wo besondere Ursachen, wie voraufgegangene Entbindungen z. B., dieselbe erforderlich erscheinen liessen.

Was die Wirkung der Hydrastininbehandlung belangt, so müssen wir zunächst drei Fälle erwähnen, in denen die Blutungen aus dem Uterus gänzlich unbeeinflusst blieben. Die eine Patientin litt an

tuberculöser Peritonitis und Salpingitis. Es wurde später die doppelseitige Salpingotomie an ihr ausgeführt. Bei der zweiten stand zunächst die Blutung aus dem Uterus für einige Tage still, trat aber trotz fortgesetzten Hydrastiningebrauchs wieder auf. Die nunmehr vorgenommene Abrasio ergab einen fast pflaumengrossen Placentarpolypen.

Die dritte Patientin, eine Hysterica, bei der sich keine Erkrankung der Genitalien nachweisen liess, hatte wegen Menorrhagieen bereits mehrfache Abrasio, intrauterine Jodinjectionen etc. an sich vergebens vornehmen lassen. Auch Hydrastinin blieb ohne Erfolg Einen ähnlichen Fall (16) berichtet Falk, bei dem die profusen Metrorrhagieen weder durch Ergotin, Abrasio, Hydrastinin noch durch Ovariotomie gebessert werden konnten.

In den übrigen 21 Fällen liess sich indess ein entschieden günstiger Einfluss des Mittels wahrnehmen, und zwar ganz gleich, ob das Hydrastinin subcutan oder per os verabreicht wurde.

Länger bestehende Blutungen aus den oben genannten Ursachen wurden in zwei bis drei Tagen zum Stillstand gebracht. Die nach einiger Zeit der Behandlung eintretende Menstruation war schwächer, abgekürzt und meist einige Tage, bisweilen acht, einmal elf Tage postponirt. Geronnene Beimengungen verschwanden, und der normale Typus kehrte wieder. Ebenso wie das Fluidextract muss auch das Hydrastinin bereits einige Zeit vor Eintritt der Menses eingenommen werden. Gerade die Pillenform ist in solchen Fällen und überhaupt bei längerer Beobachtungsdauer sehr angenehm. Denn die Landbevölkerung, die das Hauptcontingent der Giessener Poliklinik stellt, hat vor Injectionen eine gewisse Scheu und kann regelmässigen Besuch, wie es für diese erforderlich ist, nur mit grosser Zeitversäumnis durchführen.

Dreimal kam das Hydrastinin bei Blutungen, die in der ersten Woche nach einer Ausschabung sich zeigten, mit gutem Erfolge zur Verwendung. — Auch auf mangelhaft involvirte Uteri wirkte das Mittel jedenfalls indirekt durch Gefässverengerung sehr vortheilhaft ein, wie sich durch Sondenmessung in zwei Fällen nachweisen liess. Der dabei bestehende Fluor nahm stetig ab. Auch eine geringe Verkleinerung der mit Hydrastinin behandelten Myome liess sich feststellen, so besonders bei einer Klimakterica, die an einem lymphangiectatischen Myom des Cervix litt. Dasselbe war einmal in der Klinik von der Scheide aus punctirt worden und begann nach einiger Zeit sich wieder zu füllen. Unter Hydrastiningebrauch zeigte es eine deutliche Abnahme.

Es sei mir erlassen, die einzelnen Fälle an dieser Stelle ausführlich mitzutheilen. Am besten veranschaulichen einige nach dem Vorschlage von Prof. Dr. Kaltenbach angefertigte Blutungscurven[1]) die Wirkung des Hydrastinins.

---

[1]) Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. XXI, S. 290. Zur Erklärung sei bemerkt, dass die starken senkrechten Striche der Tabellen eine Reihe von

Die meisten Patientinnen erholten sich infolge des Aufhörens der Blutung resp. Hinausschiebens und Abkürzens der zu starken Menstruation schnell. Die Kräfte nahmen zu, und der Appetit wurde, wie oben erwähnt, nie gestört. Bei drei Patientinnen, die in klinischer Behandlung waren, konnte ein Sinken der Pulsfrequenz festgestellt werden, ein Phänomen, das auch bei Falk's Versuchen zur Beobachtung kam.

Obwohl die Zahl der behandelten Fälle noch gering ist, glaube ich doch, das Hydrastinin zu weiterer versuchsweiser und nachprüfender Anwendung empfehlen zu dürfen. Die Kosten sind allerdings zur Zeit noch ziemlich hoch. Bei Merck kostet 1 g 2 Mk. 75 Pf., in der Apotheke 5 Mk.[1]) Indess wird man für die einzelne Patientin selten mehr als 1—2 g brauchen. Im wesentlichen dürften sich zur Behandlung eignen die Blutungen der Virgines oder der Climactericae, bei denen die Ausschabung nur ein sehr geringes Ergebniss hat, ferner Blutungen in der ersten Zeit der Schwangerschaft, Blutungen im Wochenbette und mangelhafte Involutionszustände, vorausgesetzt, dass nicht verhaltene Eireste die Krankheitsursache sind, endlich Menorrhagieen und Metrorrhagieen bei entzündlichen oder anderweitigen chronischen Erkrankungen der Anhänge. Auch bei Myomen wird sich das Mittel in geeigneten Fällen verwenden lassen, und bei der Nachbehandlung nach der Ausschabung dürfte es für die Jodinjectionen eintreten. Daneben müssen natürlich anderweitige Erkrankungen, wie Lageveränderungen etc. entsprechende Behandlung finden.

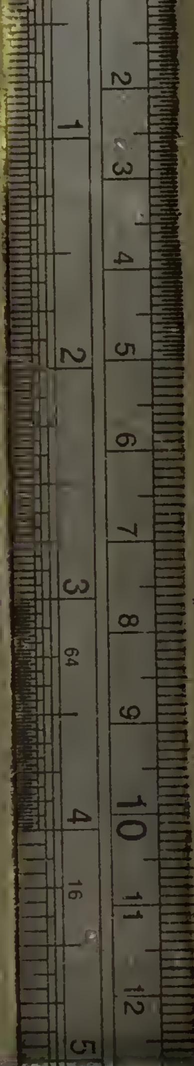
Immerhin ist es für die gynäkologische Medication werthvoll, dass wir in dem Hydrastinin einen in seiner chemischen Constitution und in seiner physiologischen Wirkung genau definirten Körper besitzen, dessen für den Menschen geeignete Dosen sich bestimmter präcisiren lassen, als die des Extractum fluidum Hydrast. canad., und der ohne schädliche Nebenwirkungen in den verschiedenen Formen der Verabreichung den gleichen günstigen Einfluss auf bestimmte Erkrankungen der weiblichen Genitalsphäre auszuüben scheint.

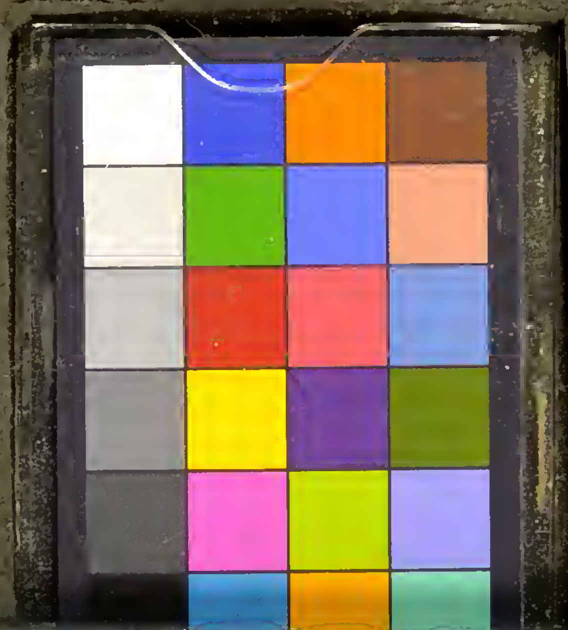
---

4 wöchentlichen Zeiträumen als typische Menstruationsintervalle abtheilen, 3 schwächere Linien kennzeichnen die Wochen, endlich die feinsten Linien die Tage. Die Intensität der Blutungen wird durch die Höhe, die zeitliche Dauer durch die Breite der eingezeichneten Säulen angegeben, die Art der Blutung durch die Intervalle veranschaulicht. Da die Blutungen nicht gemessen werden, so haben die Höhen (Ordinaten) nur einen relativen, dagegen die die Zeit darstellenden Theile der Abscisse einen genau bestimmten Werth.

[1]) Nachträglich erfahre ich durch Herrn Dr. Freund, dass in der Kade'schen Oranienapotheke in Berlin 100 Perles à 0,025 g Hydrastinin. mur. Merck-Freund (= 2,5 g) bereits nur noch 7,50 M. kosten.

Gedruckt bei Julius Sittenfeld in Berlin W.





TABLE(S)
RUN INTO
GUTTER

